

I. PENDAHULUAN

Tablet merupakan salah satu jenis sediaan obat dengan rute pemberian secara oral. Rute oral ini paling disukai karena tingkat kenyamanan dan kepatuhan pasien sangat baik. Selain itu biaya produksinya juga cukup rendah. Obat yang diberikan secara oral akan terlarutkan (terdispersi molekuler) dalam cairan lambung sebelum diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik.

Kecepatan disolusi atau waktu yang dibutuhkan untuk obat melarut dalam cairan pencernaan menjadi kecepatan pembatas (rate-limiting step) dari proses absorpsi. Hal ini berlaku untuk obat yang diberikan dalam bentuk sediaan padat oral seperti tablet (Shargel & Yu, 1999).

Ketika kecepatan disolusi merupakan rate-limiting step, maka kecepatan disolusi juga akan mempengaruhi absorpsi. Akibatnya, kecepatan disolusi dapat mempengaruhi onset, durasi dan intensitas respon, dan mengontrol keseluruhan bioavailabilitas obat dari suatu sediaan (Elkodryl & Essa, 2010).

Pelepasan obat dengan segera dalam plasma darah dengan kadar yang tinggi dapat mengakibatkan akumulasi kadar obat dalam darah dan sering menimbulkan efek samping. Untuk mengurangi efek samping dari obat dengan pertimbangan untuk mencegah akumulasi kadar obat yang terlalu tinggi dalam darah secara tiba-tiba, diperlukan suatu bentuk sediaan alternatif yang dapat digunakan untuk mencegah hal tersebut (Shargel & Yu, 1999).

Laju disolusi atau kecepatan melarut obat yang relatif tidak larut dalam air telah lama menjadi masalah pada industri farmasi. Diperkirakan 40% dari semua obat yang baru dikembangkan sukar larut atau tidak larut dalam air (Naseem, *et al.*, 2004). Ibuprofen termasuk pada senyawa model *biopharmaceutical*

classifikasi system (BCS) II, permeabilitas tinggi kelarutan rendah (Dahan, *et al.*, 2009). Untuk obat yang mempunyai kelarutan rendah laju disolusi merupakan tahap penentu pada proses absorpsi obat (Shargel & Yu, 1999; Leuner & Dressman, 2000).

Sustained release merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap sehingga pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, Allen & Popovich, 1999). Secara ideal, produk obat pelepasan terkendali hendaknya melepaskan obat pada suatu laju yang konstan, atau laju orde nol (Shargel & Yu, 1999).

Ibuprofen merupakan NSAID yang sering digunakan secara tunggal maupun kombinasi. Ibuprofen diserap pada saluran gastrointestinal dan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 1-2 jam setelah konsumsi 90-99% dari ibuprofen yang terikat pada protein plasma dan plasma paruh adalah sekitar dua jam (Sweetman, 2009). Bentuk lepas lambatnya (*sustained release*) dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang (Ansel, *et al.*, 1999).

Formulasi ibuprofen dalam bentuk sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan (Bayomi, Suwayeh & Helw, 2001).

Tablet lepas lambat dapat dibuat dengan sistem monolitik atau sistem matriks, sistem reservoir, dan sistem pompa osmotik. Tablet lepas lambat dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost matrix*, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, dan memungkinkan untuk diperoleh perbedaan tipe profil pelepasan orde nol, orde satu, atau bimodal sesuai yang diinginkan (Collet J, Moreton C, 2002).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode *factorial design*. Faktor yang digunakan adalah faktor kombinasi matrik *locust bean gum* – *xanthan gum* dan faktor kombinasi PVP K-30. Respon yang dipilih mengikuti kriteria Banakar yaitu 3 jam 25 – 50% dan persen obat larut 6 jam 45 – 75%. Pada penelitian tersebut diperoleh formula optimum menggunakan konsentrasi kombinasi matriks xanthan gum-locust bean gum 7,5775% dan konsentrasi PVP K-30 3,09%, menghasilkan persen obat terlepas 3 jam sebesar 49,3137% dan persen obat terlepas 6 jam sebesar 51,7607% (Lannie H, et al., 2011).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks xanthan gum. Xanthan gum merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul besar, diperoleh dari fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. Xanthan gum merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik yang aman untuk dikonsumsi (Banakar UV, 1992).

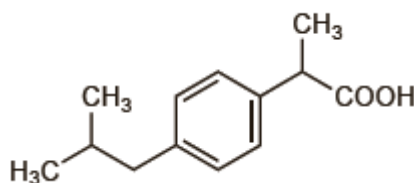
Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode factorial design dengan dua faktor yaitu konsentrasi xanthan gum dan konsentrasi dari Na CMC. Berdasarkan factorial design, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi rendah dan tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi xanthan gum, konsentrasi rendah yang digunakan 5% dan konsentrasi tingginya 10%. Untuk faktor konsentrasi Na CMC, konsentrasi rendahnya 3% dan konsentrasi tingginya 6%. Respon yang digunakan adalah pola pelepasan obat yang sesuai dengan kriteria Banakar (Wilmana PF, 1995).



II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-Isobutilfenil) propionat dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan bobot molekul 206.28. Rumus bangun dari ibuprofen adalah sebagai berikut : (British Pharmacopeia Commission, 2008; Sweetman, 2009).



Gambar II.1 Struktur Ibuprofen (Sweetman, 2009).

Ibuprofen merupakan serbuk kristalin dengan warna putih atau hampir putih dan berbau khas. Jarak leburnya antara 75 – 78 °C pka 4,91 dan log p 3,75. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, diklormetan, kloroform dan metanol; sukar larut dalam etil asetat (Dahan, et al., 2009; Sweetman, 2009).

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$ dihitung terhadap berat zat anhidrat. Penyimpanan ibuprofen dalam wadah yang tertutup rapat (Depkes RI, 1995).

2.1.1. Farmakokinetika

Ibuprofen diabsorpsi dengan cepat melalui saluran pencernaan dengan bioavailabilitas lebih besar dari 80%. Puncak konsentrasi plasma dapat dicapai setelah 1-2 jam. Ibuprofen menunjukkan pengikatan (99%) yang menyeluruh dengan protein plasma (Anderson, 2002). Pada manusia sehat volume distribusi relative rendah yaitu $(0,15 \pm 0,02 \text{ L/kg})$. Waktu paruh plasma berkisar antara 2-4 jam. Sekitar kurang dari 1% ibuprofen dikeluarkan lewat urin dalam bentuk utuh

dan sekitar 14% dalam bentuk terkonjugasi. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Sweetman, 2009).

2.1.2. Farmakodinamik

Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesa prostaglandin dan menghambat siklooksigenase -I (COX I) dan siklooksigenase -II (COX II). Namun tidak seperti aspirin hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Dalam pengobatan dengan ibuprofen, terjadi penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil dan sel mast, terjadi penurunan kepekaan terhadap bradikinin histamin, mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet.

Ibuprofen memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat non-selektif NSAID lainnya, tetapi efek antiinflamasinya juga lebih lemah. Dosis yang biasa diberikan 1,6 – 2,4 gram per hari untuk pasien *rheumatoid arthritis*, tidak cocok diberikan pada inflamasi yang menonjol, seperti pada *gout* akut. Ibuprofen juga biasa digunakan untuk mengurangi nyeri ringan hingga sedang pada kasus dismenorrhoea, pusing, migrain, nyeri pasca operasi, dan sakit gigi. Dexibuprofen merupakan enansiomer aktif dari ibuprofen dan profil keduanya hampir sama (Anderson, 2002; Sweetman, 2009).

Efek samping dari penggunaan ibuprofen adalah gangguan lambung, diare, muntah, pusing, ruam kulit, kehilangan darah, kadang terjadi tukak lambung dan retensi urin. Ibuprofen juga telah dilaporkan dapat mengakibatkan disfungsi ginjal, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit ginjal, gagal jantung dan serosis hati. Hindari pemakaian ibuprofen untuk pasien dengan penyakit sindrom

polip, angioedema, dan pada pasien yang sensitif terhadap aspirin dan NSAID lainnya (Anderson, 2002).

2.2. Xanthan Gum

Xanthan gum merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul besar, diperoleh dari fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. Xanthan gum merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik (Banakar UV, 1992).

2.3. NaCMC

Natrium karboksimetilselulosa adalah garam natrium polikarboksimetileter selulosa. Mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5% Na. Pemerian serbuk atau butiran putih atau putih kuning gading, hampir tidak berbau, higroskopik. Kelarutan mudah mendispersi dalam air, membentuk suspensi koloidal, tidak larut etanol 95% P, dalam eter, dan pelarut organik lain. Na CMC berfungsi sebagai zat tambahan (Depkes RI, 1979).

2.4. Tablet

1. Tinjauan Umum

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat dengan kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan (Depkes RI, 1995).

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak dibuat karena mempunyai beberapa keuntungan jika dibandingkan dengan bentuk sediaan farmasi lainnya antara lain (Lachman & Lieberman, 1994):

1. Takaran obat cukup teliti.
2. Bentuk menarik dan dapat digunakan untuk berbagai tujuan seperti tablet *effervescent*, tablet vaginal, tablet isap dan lain-lain.
3. Rasa dan bau bahan obat yang tidak menyenangkan dapat ditutupi dengan penyalutan.
4. Biaya produksi relatif murah.
5. Bentuk tablet dapat menjamin kestabilan sifat fisik dan kimia bahan obat.
6. Mudah dalam pengemasan, pengepakan, transportasi dan penggunaannya.
7. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet paling mudah dan murah.

Tablet harus memenuhi persyaratan tertentu seperti: keragaman bobot, ukuran atau kandungan zat aktif, mempunyai kekerasan yang cukup sehingga tahan terhadap pengaruh mekanik selama proses produksi, pengemasan dan transportasi, bentuk tablet harus dapat menjamin kestabilan kandungan bahan aktif selama waktu tertentu baik secara kimia maupun secara fisika dan pelepasan bahan aktif relatif mudah (Lachman & Lieberman, 1994; Voigt, 1995).

2. Komposisi Tablet

Komposisi tablet umumnya terdiri dari bahan berkhasiat tanpa atau dengan bahan pembantu. Bahan pembantu meliputi bahan pengisi, pengikat, penghancur, pelincir, dan pewarna (Ansel, 1989; Depkes RI, 1979; Lachman & Lieberman, 1994; Voigt, 1995).

a. Bahan berkhasiat

Bahan berkhasiat merupakan komponen utama dalam tablet baik tunggal maupun berupa campuran, umumnya bahan aktif yang dikenal dalam bidang farmasi berbentuk serbuk, cair, dan ekstrak. Studi preformulasi mengenai sifat-sifat bahan aktif sangat diperlukan dalam penyusunan formula untuk bisa meramalkan pemilihan metode yang praktis dan efisien serta pemilihan bahan pembantu yang sesuai untuk menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan (Lachman & Lieberman, 1994; Voigt, 1995). Data yang perlu untuk studi preformulasi antara lain:

1. Sifat kimia bahan aktif seperti: pKa, pH.
2. Sifat fisika: kelarutan, koefisien partisi, polimorfisa, ukuran partikel.
3. Data farmakokinetik: absorpsi, distribusi, biotransformasi, metabolisme, dan eksresi.
4. Data bioavaibilitas.

b. Bahan Pembantu

Penambahan bahan pembantu bertujuan untuk mendapatkan bentuk tablet yang menyenangkan dan pelepasan bahan aktif sesuai dengan yang dikehendaki. Bahan pembantu terdiri dari bahan pengisi, pengikat, penghancur, atau pengembang, pelincir dan bila perlu ditambahkan bahan pemanis, pengharum, dan pewarna (Lachman & Lieberman, 1994).

Empat belas macam sifat untuk bahan pembantu yang akan digunakan untuk proses cetak langsung (Lachman & Lieberman, 1994), sebagian dari sifat tersebut dibutuhkan oleh bahan pembantu untuk tablet pada umumnya tanpa memperhatikan metode pembuatan tablet. Sifat bahan pembantu tersebut adalah:

1. Bahan harus mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik
2. Sangat mudah dicetak
3. Bersifat inert secara fisiologis
4. Tersatukan dengan semua jenis bahan aktif
5. Tidak menunjukkan perubahan sifat fisika dan kimia pada penyimpanan dan stabil terhadap pengaruh udara, kelembaban dan panas.
6. Mempunyai kapasitas yang tinggi untuk mengencerkan bahan aktif
7. Tidak berwarna dan tidak berbau
8. Dapat diwarnai secara merata oleh zat warna
9. Harga relatif tidak mahal
10. Menunjukkan rasa yang menyenangkan di mulut khususnya untuk tablet kunyah
11. Tidak mempengaruhi ketersediaan biologis obat
12. Daerah distribusi ukuran partikel ekuivalen dengan kebanyakan ukuran partikel bahan obat
13. Dapat dilakukan pencetakan ulang tablet, tanpa kehilangan sifat aliran dan kompresibilitas yang baik
14. Harus menunjukkan profil yang baik hubungan antara tekanan waktu pencetakan dengan kekerasan yang dihasilkan

c. Bahan pengisi

Tablet umumnya mengandung bahan aktif dengan dosis kecil yaitu berkisar antara 0,05-70% dari bobot total tablet. Oleh karena itu untuk mendapatkan bobot tablet yang cocok dan ukuran yang sesuai perlu ditambahkan bahan pengisi. Bahan pengisi yang sering digunakan adalah turunan karbohidrat

karena kemampuannya untuk menghasilkan tablet yang kuat dan cukup resisten terhadap pengaruh gesekan, tidak beracun, rasa yang cocok dan profil kelarutan yang baik. Bahan pengisi yang biasa digunakan adalah pati, laktosa, sukrosa, manitol dan lain-lainnya (Lachman & Lieberman, 1994).

d. Bahan pengikat

Pemilihan bahan pengikat pada dasarnya tergantung pada besarnya daya kohesi (ikat) yang diinginkan untuk membentuk granul dan tercampurkan dengan bahan lain khususnya dengan bahan aktif. Bahan pengikat yang dapat digunakan untuk metode cetak langsung harus dapat digunakan dalam bentuk kering, tanpa perlu diaktivasi dengan pembasah air atau alkohol.

Penambahan bahan pengikat dapat dilakukan dengan berbagai cara tergantung sifat bahan aktif (Voigt, 1995):

1. Penambahan bahan pengikat dalam bentuk larutan atau terdispersi dalam air. Bentuk bahan pengikat ini digunakan untuk membuat granul dari bahan aktif yang stabil terhadap pengaruh lembab dan panas.
2. Penambahan bahan pembantu dalam bentuk kering, umumnya bahan pengikat ini berbentuk granul, biasanya digunakan dalam bentuk granul, biasanya digunakan pada tablet cetak langsung. Contoh: laktosa spray dried, Vivacell PH 101, Vivacell 102.
3. Bahan pengikat yang tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Contoh: polyvinil pyrolidon (PVP).

e. Bahan penghancur

Bahan penghancur bertujuan untuk mempermudah hancurnya tablet pada waktu kontak dengan cairan lambung. Bahan penghancur dapat ditambahkan sebelum granulasi atau sebelum pencetakan atau pada kedua tahap tersebut. Bahan penghancur yang ideal adalah bahan yang bersifat hidrofilik dan memiliki daya pengembangan yang tinggi tanpa meningkatkan kelarutan (Lachman & Lieberman, 1994; Voigt, 1995).

Bahan penghancur diklasifikasikan dalam tiga kelompok (Lachman & Lieberman, 1994):

1. Zat-zat yang dapat meningkatkan kapilaritas, mengabsorpsi kelembaban, dan mengembang.
2. Senyawa-senyawa yang bekerja dari kelembaban membentuk gelombang gas.
3. Zat-zat yang meningkatkan daya pembasahan tablet (bahan hidrofilisasi).

Bahan penghancur yang umum digunakan adalah pati, tilose, karboksimetil selulosa, Vivacell PH 101, Vivacell PH 102, asam alginat, bentonit.

f. Bahan pelincir

Bahan pelincir adalah bahan yang ditambahkan ke dalam formula tablet dengan tujuan sebagai berikut (Voigt, 1995):

1. granul dapat mengalir dengan baik
2. mencegah lengketnya massa tablet dengan pencetak tablet sehingga memudahkan keluarnya tablet yang telah jadi dari pencetak
3. dapat mengisi rongga antar partikel

Berdasarkan fungsinya, bahan pelincir (lubrikan) dapat dibedakan menjadi 3 macam (Voigt, 1995) yaitu :

1. Lubrikan sejati (*true lubricant*)

Lubrikan sejati berfungsi mengurangi gesekan antara dua permukaan yang relatif bergerak, seperti penolakan tablet dari ruang cetak. Contoh lubrikan sejati yang biasa digunakan antara lain: kalsium stearat, magnesium stearat, talkum, talkum disilikonisasi, pati dan lain-lain

2. Antiadheren (*antiadherent*)

Antiadheren berfungsi mencegah lengketnya sebagian massa tablet pada permukaan pencetak. Antiadheren yang biasa digunakan antara lain: natrium stearat, magnesium stearat, asam stearat, natrium lauril sulfat, talkum, emulsi silikon, pati jagung dan lain-lain.

3. Glidan (*glidant*)

Glidan berfungsi memperbaiki karakteristik aliran granul. Glidan memperbaiki daya luncur dan daya gulir massa cetak atau granulat, agar mudah mengalir dari sepatu pengisi ke ruang cetak dengan mengurangi gesekan antar partikel sehingga pengisian ruang cetak serba sama dan bobot tablet menjadi tepat. Glidan juga bekerja mengurangi kecenderungan granul untuk memisah atau mengalami segregasi akibat vibrasi yang berlebihan. Glidan yang biasa digunakan antara lain: kalsium stearat, magnesium stearat, talkum, pati, aerosil, asam stearat dan lain-lain.

3. Metoda Pembuatan Tablet

Berdasarkan prinsip pembuatannya, metoda pembuatan tablet ada tiga macam yaitu metoda cetak langsung, granulasi basah, granulasi kering.

a. Cetak langsung

Cetak langsung merupakan proses pembuatan tablet yang dilakukan dengan mencetak langsung bahan aktif dengan atau tanpa penambahan bahan pembantu dicetak dengan menggunakan tekanan tertentu tanpa melalui proses granulasi. Pembuatan tablet secara cetak langsung dilakukan dengan cara menghaluskan bahan aktif dan bahan pembantu, dicampur homogen kemudian langsung dicetak (Lachman & Lieberman, 1994).

Pembuatan tablet secara cetak langsung merupakan cara paling sederhana dengan beberapa keuntungan (Lachman & Lieberman, 1994):

1. Ekonomis
2. Bermanfaat untuk bahan berkhasiat yang peka terhadap lembab dan panas.
3. Mempercepat disolusi melalui proses optimasi disintegrasi tablet. Pada metode cetak langsung, tablet lebih cepat terdisintegrasi menghasilkan partikel sehingga pelepasan dan pelarutan bahan aktif lebih cepat.

b. Metode granulasi basah

Pembuatan granul menggunakan larutan pengikat dalam bentuk basah atau dilarutkan dalam air, alkohol atau pelarut campur (Lachman & Lieberman, 1994).

c. Metode granulasi kering

Dikenal dengan istilah slugging. Pengerjaan slugging tidak menggunakan bahan pengikat dan pencetakan dilakukan berulang-ulang. Cara ini dilakukan khusus untuk zat berkhasiat yang tidak tahan terhadap panas dan tidak stabil dengan adanya lembab (Lachman & Lieberman, 1994).

4. Sediaan Lepas Lambat

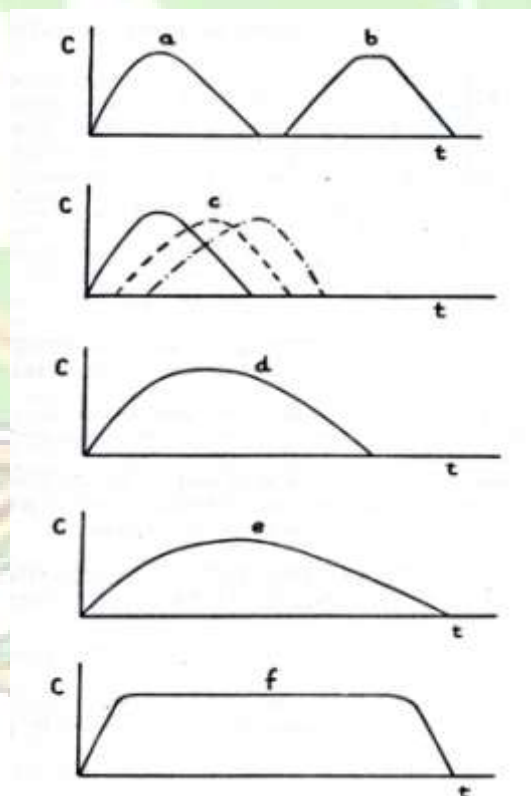
Beberapa bentuk sediaan dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe bentuk obat yang disebutkan terakhir umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya pelepasan terkendali, lepas lambat dan lepas tunda. Istilah lepas terkendali dan lain sejenisnya menunjukkan bahwa pelepasan obat dari bentuk sediaan terjadi sesuai dengan yang direncanakan, dapat diramalkan dan lebih lambat daripada biasanya (Ansel, 1989).

Menurut *United States Pharmacopoeia* edisi 30 tahun 2007 sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi (*modified release dosage form*) dibedakan atas pelepasan yang diperpanjang (*extended release*) dan lepas tunda (*delayed release*). Sediaan dengan pelepasan yang diperpanjang adalah bentuk sediaan yang memungkinkan frekuensi pemberiannya dapat dikurangi paling sedikit dua kali dibandingkan terhadap pemberian bentuk sediaan konvensional. Sediaan lepas tunda adalah sediaan yang melepaskan zat aktifnya pada waktu yang tertunda. Sediaan lepas tunda ditujukan untuk mendapatkan efek lokal di usus atau untuk melindungi lambung dari efek yang tidak diinginkan.

Sediaan pelepasan diperpanjang terdiri dari dua jenis, yaitu *sustained release* (*sustained action = prolong action*) atau sediaan lepas lambat dan *controlled release* (*time release*) atau pelepasan terkendali. Pelepasan terkendali adalah sediaan yang dapat memberikan kendali terhadap pelepasan zat aktif dalam tubuh.

Sistem ini berusaha mengendalikan konsentrasi zat aktif dalam jaringan atau sel target (Robinson, 1976).

Sediaan lepas lambat adalah bentuk sediaan yang diformulasi sedemikian rupa agar pelepasan zat aktifnya lambat sehingga kemunculan dalam sirkulasi sistemik diperlambat sehingga profil plasmanya mempunyai waktu yang lama (Robinson, 1976). Pada prinsipnya pengembangan sediaan lepas lambat umumnya digunakan untuk pengobatan yang bersifat kontinuitas (berkelanjutan) dan merupakan suatu pengobatan yang efektif. Sediaan lepas lambat biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit yang pemberiannya dapat beberapa kali dalam sehari (Ansel, 1989; Voigt, 1995). Gambaran umum pelepasan obat dari berbagai bentuk dosis (*dosage form*) sebagai berikut :



Gambar II.2. Pelepasan obat berbagai bentuk sediaan (Krowczynski, 1987).

- Keterangan :
- a. *Immediate release*
 - b. *Delayed release*
 - c. *Repeated (gradual) release*
 - d. *Prolonged release*
 - e. *Extended release*
 - f. *Controlled release*

Tujuan dari teknik lepas lambat untuk membuat sediaan yang menyenangkan. Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat adalah (Krowczynski, 1987; Lachman, *et al.*, 1994) :

1. Mempertahankan kadar zat aktif dalam plasma, sehingga memungkinkan :
 - a. Peningkatan pengobatan untuk penyakit kronis
 - b. Mempertahankan kerja terapi dari zat aktif selama malam hari
 - c. Mencegah terjadinya fluktuasi konsentrasi zat aktif dalam darah
 - d. Pengurangan jumlah total zat aktif yang digunakan selama periode pengobatan, sehingga dapat dapat mengurangi efek toksisitas baik secara sistemik, lokal atau pun gangguan aktifitas pada penggunaan kronik
 - e. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
 - f. Mengurangi terjadinya resistensi yang terjadi ketika kadar plasma di bawah konsentrasi antibakteriostatik minimum.
2. Meningkatkan kepatuhan penderita sebagai hasil pengurangan dalam jumlah frekuensi pemberian yang diperlukan untuk mempertahankan respon terapi yang diinginkan.
3. Memperbaiki efisiensi pengobatan.

Keterbatasan sediaan lepas lambat antara lain :

1. Tidak semua zat aktif dapat atau wajar diformulasi menjadi sediaan lepas lambat.
2. Ukuran sediaan dapat menjadi besar sehingga menimbulkan kesulitan bagi penderita untuk menelannya
3. Harga sediaan lebih mahal dibandingkan sediaan konvensional
4. Adanya hambatan-hambatan variabel fisiologis seperti : pH saluran cerna, aktivitas enzim dan makanan yang dapat mempengaruhi pengendalian pelepasan obat dan absorpsi zat aktif dari sediaan lepas lambat.

Ada beberapa mekanisme pelepasan obat dari bentuk sediaan lepas terkendali antara lain (Robinson, 1976).

1. Mekanisme pelepasan melalui difusi terkendali

Pada sistem ini, pelepasan obat ditentukan oleh difusi obat melintasi membran polimer yang tidak larut. Persamaan yang menyatakan pelepasan obat dari sistem ini diturunkan oleh T. Higuchi.

2. Mekanisme pelepasan melalui disolusi terkendali

Prinsip dasar pelepasan disolusi terkendali adalah proses disolusi yang dapat dikendalikan oleh lapisan difusi.

3. Mekanisme pelepasan melalui disolusi dan difusi terkendali

Pada sistem ini, inti obat disalut dengan bahan polimer yang larut sebagian. Disolusi sebagian polimer menyebabkan difusi obat melalui pori-pori polimer penyalut.

4. Mekanisme pelepasan melalui resin penukar ion

Sistem ini didesain untuk memberikan pelepasan terkendali dari obat-obat yang dapat terion dalam medium pelepasan melalui pembentukan kompleks resin-ion.

5. Mekanisme pelepasan secara osmotik

Pada sistem pelepasan ini, tekanan osmotik sebagai forsa yang menghasilkan pelepasan obat yang konstan dari sistem. Pelepasan obat dikendalikan oleh lubang yang dibuat dengan sinar laser pada membran penyalut.

5. Teknologi pembuatan sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat (*modified-release*) dapat diformulasi dalam sistem berikut ini (Collett & Moreton, 2002):

a. Sistem monolitik atau matriks

Sistem ini banyak digunakan untuk zat aktif baik yang larut atau tidak larut dalam air. Dengan metoda ini obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang inert yaitu semacam polietilen, polivinil asetal atau polimetakrilat. Granul-granuk ini dikompresi menjadi tablet. Tablet kompresi ini membentuk matriks atau bentuk plastik yang menahan bentuk tablet selaman obat dilepaskan dalam rangka eliminasi dari saluran cerna. Zat aktif akan dilepaskan melalui proses pembilasan dari kerangka plastik inert atau matriks. Pelepasan zat aktif tergantung pada kelarutannya dalam saluran cerna dan tergantung pada penetrasi cairan ke dalam sediaan melalui pori-pori matriks.

b. Sistem terkontrol membran atau *reservoir*

Dalam sistem ini membran berfungsi sebagai pengontrol kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Agar obat dapat berdifusi keluar maka membran harus bersifat *permeable* terhadap obat misalnya dengan hidrasi air di saluran gastrointestinal, atau obat yang terlarut dalam komponen membran seperti plasticizer. Tidak seperti sistem matriks hidrofil, polimer membran tidak bersifat mengembang dan tidak mengalami erosi.

c. Sistem pompa osmotik (*osmotic pump*)

Pelepasan obat dari sistem pompa osmotik dikontrol oleh suatu membran yang mempunyai satu lubang (*hole*). Obat dimasukkan dalam suatu tablet inti yang bersifat larut air dan dapat melarutkan obat ketika kontak dengan air. Tablet inti disalut dengan suatu membran semipermeabel (dapat dilewati air yang masuk ke dalam tablet inti dan melarutkannya). Ketika tablet inti terlarut maka timbul tekanan hidrostatik dan menekan larutan obat keluar melewati lubang membran.

c. Salut perintang

Teknologi salut perintang ini didasarkan pada sifat penyalut yang digunakan sehingga didapatkan suatu bentuk sehingga didapatkan suatu bentuk sediaan dengan kerja zat aktif yang diperlama. Dalam metoda ini bahan obat disalut menjadi butir atau granul kecil, kemudian dari beberapa butir atau granul itu disalut lagi dengan bahan berlemak, sebahagian disalut sebahagian tidak, jadi butir atau granul yang tidak disalut bahan berlemak dipersiapkan menjadi dosis yang segera melepaskan obatnya begitu dipakai. Granul yang dihasilkan dapat dimasukkan ke dalam kapsul keras atau

diproses menjadi tablet, serbuk atau granul dapat disalut dengan metoda panci penyalutan biasa atau dengan mikroenkapsulasi.

Pelepasan bahan aktif dapat dikontrol berdasarkan sifat dialisis karena penyalut yang digunakan tidak larut dalam air tetapi mempunyai sifat yang *permeable* sehingga pelepasan zat aktif berlangsung melalui selubung penyalut tipis.

d. Sistem resin penukar ion

Pada sistem ini, bahan obat dibuat kompleks dengan resin, kemudian kompleks obat dan resin tersebut dapat dibuat tablet, kapsul atau suspensi dalam pembawa air. Obat dilepaskan dari resin dengan menggantinya dengan ion-ion yang terisi secara cepat, pelepasan obat tergantung pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna.

6. Sistem matriks

Matriks digolongkan menjadi tiga, yaitu (Lachman, *et al.*, 1994):

a. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida dan kopolimer akrilat, etil selulosa dirancang untuk tidak pecah dalam saluran cerna. Bentuk tablet dengan matriks ini tidak dapat digunakan untuk formulasi bahan aktif dalam miligram yang tinggi, dan obat yang sukar larut dalam air dimana disolusi dalam matriks sebagai pembatas laju disolusinya.

b. Matriks tidak larut, dapat terkikis

Matriks jenis ini bekerja dengan mengontrol pelepasan zat aktif melalui difusi pori dan erosi. Pelepasan obat total dari matriks ini tidak mungkin terjadi, karena fraksi tertentu dari dosis tersebut disalut dengan lapisan tipis

yang efektif dengan penambahan surfaktan atau zat pengikat dalam bentuk polimer-polimer hidrofilik yang mendorong air dan erosi matriks yang berurutan. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearyl alkohol, malam carnauba dan polietilen glikol.

c. Matriks Hidrofilik

Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen hidrofilik kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks yang terhidrasi. Lapisan inilah yang akan mengontrol difusi air selanjutnya ke dalam matriks. Difusi obat melalui lapisan matriks terhidrasi mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matriks terhidrasi akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid. Matriks jenis ini diantaranya adalah metil selulosa, Hidroksietil selulosa, Hidroksipropil metilselulosa, Natrium karboksimetilselulosa, Natrium alginat, Xanthan gum dan Karbopol.

Keuntungan sistem matriks:

- Pada umumnya mudah dibuat dan dapat dibuat melepaskan senyawa bobot molekul tinggi
- Polimer sudah banyak dalam perdagangan, mempermudah formulator mendesain bentuk sediaan dengan kecepatan pelepasan yang diinginkan.

Kerugian sistem matriks

- Keburukan utama sistem matriks ini adalah, bahwa matriks yang bersisa (*Ghost matrix*) harus dikeluarkan setelah zat aktif dilepaskan.

Adapun kriteria respon tablet lepas lambat yang ditentukan untuk memperoleh formula optimum (Banakar, 1991) adalah:

Respon	Batas bawah (%)	Batas atas (%)
% obat lepas 3 jam	25	50
% obat lepas 6 jam	45	75

7. Disolusi

Disolusi adalah proses dimana bahan padat melarut ke dalam medium pelarutannya. Disolusi merupakan salah satu pendekatan untuk meramalkan ketersediaan hayati obat di dalam tubuh. Prinsip disolusi adalah penentuan jumlah bahan obat terlarut dalam selang waktu tertentu (Abdou, 1989).

Laju disolusi merupakan kecepatan melarutnya suatu obat yang diberikan secara oral dalam suatu waktu tertentu, dimana laju ini diperoleh dari uji disolusi. Untuk meramalkan laju disolusi dipakai persamaan yang telah dikembangkan oleh Noyes dan Whitney yang didasarkan pada hukum difusi Fick. Noyes dan Whitney menyatakan bahwa kecepatan disolusi dikontrol oleh kecepatan difusi dari membran yang sangat tipis dari larutan jenuh yang terbentuk seketika disekitar partikel padat. Proses disolusi ini dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan dari sediaan padat, kemampuan penetrasi medium ke dalam sediaan padat, desintegrasi dan deagregasi (Abdou, 1989).

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi secara *in-vitro* adalah (Abdou, 1989)

1. Lingkungan selama percobaan
2. Sifat fisikokimia zat aktif

3. Faktor formulasi

Penentuan uji disolusi merupakan bagian yang penting untuk pemeriksaan sediaan obat jadi. Laju disolusi suatu obat dapat mempengaruhi absorpsi obat tersebut (Abdou, 1989).

8. Metoda Uji Disolusi

Alat uji disolusi yang banyak dipakai dewasa ini adalah yang tertera dalam Farmakope Amerika Serikat (U.S.P) edisi XXX tahun 1995. Ada dua jenis metoda uji disolusi, yaitu:

a. Metoda Basket (Metoda 1)

Metoda Basket pertama kali diperkenalkan oleh Pernarowski, kemudian dimodifikasi menjadi metoda resmi dalam USP XVIII dan NF XIII. Kerugiannya ada beberapa hal seperti kecenderungan zat-zat menyumbat kasa basket, kecepatan aliran berkurang bila partikel mengapung dalam pelarut sehingga akan mengganggu hasil uji disolusi. Peralatan berupa wadah kaca atau bahan lain yang inert dan transparan, bagian bawah bundar, tinggi 160-175 mm, diameter 98-100 mm, bervolume 1000 ml dilengkapi tutup, dicelupkan kedalam penangas air, keranjang logam berbentuk selinder, motor penggerak yang memutar keranjang dengan kecepatan yang dapat diatur. Tablet atau kapsul yang di uji dimasukkan kedalam keranjang.

b. Metoda Dayung (metoda II)

Metoda ini dapat menanggulangi beberapa kerugian dari metoda basket, tetapi membutuhkan ketelitian yang tinggi dalam hal geometri pendayungnya. Peralatan pada metoda ini sama dengan metoda basket, kecuali keranjang diganti

dengan pengaduk yang berbentuk pendayung, dan cara pelaksanaannya sama dengan metoda basket

9. Faktor yang mempengaruhi laju disolusi

Dari persamaan Noyes-Whitney dapat dilihat ada lima parameter yang mempengaruhi kecepatan disolusi, yaitu luas permukaan zat padat, besar kemampuan difusi melalui lapisan difusi, ketebalan lapisan difusi, meningkatnya kelarutan obat dan menurunnya konsentrasi obat dalam medium disolusi sehingga meningkatkan laju disolusi secara *in-vitro* melalui peningkatan volume disolusi dan secara *in-vivo* melalui peningkatan kecepatan permiasi di luar membran intestinal.

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi secara *in-vitro* adalah (Abdou, 1989; Banakar, 1991) :

1. Lingkungan selama percobaan

a. Pengadukan

Kecepatan pengadukan media mempengaruhi ketebalan lapisan difusi, makin besar intensitas pengadukan makin tipis lapisan difusi dan makin cepat proses disolusi. Pengadukan bertujuan untuk mempercepat cairan berkontak dengan permukaan zat aktif dan menyeragamkan suhu.

b. Suhu medium

Kelarutan zat aktif dipengaruhi oleh suhu medium. Jika suhu tinggi maka viskositas akan turun, sehingga koefisien difusi akan menaikkan laju disolusi.

c. pH medium

Laju disolusi dari senyawa yang bersifat asam lemah akan naik dengan naiknya pH. Pemilihan kondisi akan berbeda di sepanjang saluran cerna sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi.

d. Metode uji yang digunakan

Metode penentuan laju disolusi yang berbeda akan mempengaruhi laju disolusi yang berbeda pula.

2. Sifat fisikokimia zat aktif

a. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan semakin besar sehingga laju disolusi semakin meningkat.

b. Kelarutan zat aktif

Menurut persamaan Noyes-Whitney kelarutan zat aktif berbanding lurus dengan laju disolusinya.

3. Faktor formulasi

Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan obat yang terkandung di dalamnya. Bahan tambahan yang digunakan dalam memformulasi suatu sediaan akan mempengaruhi laju disolusi zat aktif. Secara umum bila bahan tambahan yang digunakan bersifat hidrofil maka kecepatan disolusi akan bertambah, sebaliknya bila bahan tambahan bersifat hidrofob maka kecepatan disolusi akan berkurang.

III. PELAKSANAAN PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan selama empat bulan dari bulan Oktober 2014 sampai dengan bulan Desember 2014 di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat Fakultas Farmasi Universitas Andalas, dan PT Nusantara Beta Farma.

3.2. Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1. Alat

Timbangan digital (SHIMADZU-AUX 220), mesin cetak tablet, spektrofotometer UV-Vis (UV-1061 Shimadzu), alat uji disolusi (Pharma Test PT-DT7), lemari pengering, Pengukur kekerasan tablet (*Monsanto-Stokes*), Pengukur kerapuhan tablet (*Roche Friabilator*), Tap volumeter (*Bulk Density tester*), pH meter, corong Hirsch, jangka sorong, oven, pipet ukur, *Infrared Moisture Balance*, lumpang dan stamper, stopwatch, ayakan fibrator, dan alat – alat gelas standar laboratorium lainnya.

3.2.2. Bahan

Ibuprofen (Dexa Medica), Xanthan gum, Avicel PH 101, Na CMC, Magnesium stearat, Talcum.

3.3. Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dan bahan pembantu dengan cara yang sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi III, IV dan *Handbook of Pharmaceutical Excipient*^{6th} edition meliputi pemeriksaan organoleptis, kelarutan dan identifikasi.

3.3.1. Formula Tablet

Tabel III.1. Formula tablet ibuprofen

Bahan (mg)	F1	F2	F3	F4	Keterangan
Ibu profen	400	400	400	400	Zat aktif
Xanthan gum	30	30	60	60	Matriks
Na CMC	18	36	18	36	Pengikat
Avicel PH 101	134	116	104	86	Penghancur dalam dan pengisi
Magnesium stearat	6	6	6	6	Pelincir
Talkum	12	12	12	12	Pelincir

Berat total tablet 600 mg sebanyak 100 tablet

Dimana:

F1 : Konsentrasi matriks = 5%; konsentrasi Na CMC = 3%

F2 : Konsentrasi matriks = 5%; konsentrasi Na CMC = 6%

F3 : Konsentrasi matriks = 10%; konsentrasi Na CMC = 3%

F4 : Konsentrasi matriks = 10%; konsentrasi Na CMC = 6%.

3.4. Pembuatan Granul ibuprofen

Granul ibuprofen dibuat dengan matriks Xanthan gum, Avicel PH 101, dan Ibuprofen dicampur hingga merata. Campuran tersebut ditambahkan dengan Na CMC yang telah dikembangkan dalam air, dicampur sampai terbentuk massa granul, diayak dengan pengayak mesh 16 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 60°C selama 8-12 jam.

Granul kering diayak lagi dengan pengayak mesh 18, ditambahkan magnesium stearat dan talk yang jumlahnya telah direkonsiliasi dengan berat granul kering, dicampur merata dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan bobot 600 mg per tablet. Pentaletan dilakukan dengan kekerasan yang sama pada semua formula.

3.5. Evaluasi Granul

a. Penetapan *Bulk Density* (Halim,2012)

Granul sebanyak 30 gram dimasukkan ke dalam alat tap volumeter. Permukaan granul diratakan, hitung volume (V_o). Dengan demikian bobot jenis murni dapat ditentukan (D_o). Tap volumeter dijalankan dengan hentakan sebanyak 1250 kali dan dibaca volume granul (V_t). Maka dengan demikian bobot jenis mampat dapat ditentukan (D_t). Dari bobot jenis granul dapat ditentukan faktor Hausner dan kompresibilitasnya.

$$\text{Faktor Hausner : } H_f = \frac{D_t}{D_o}$$

$$\text{Kompresibilitas : } K_p = \frac{D_t - D_o}{D_t} \times 100 \%$$

b. Laju Alir dan Sudut Longsor (Halim,2012)

Granul sebanyak 30 gram dimasukkan ke dalam corong. Permukaan granul diratakan dengan tetap menutup mulut corong. Kemudian buka mulut corong dengan bebas. Maka dengan demikian dapat dihitung kecepatan laju aliran granul melalui massa atau berat granul per satuan waktu. Untuk sudut longsor, tumpukan granul yang terbentuk seperti kerucut dimana dapat diukur tinggi tumpukan granul (h) dan diameter dasar sehingga jari-jarinya dapat dihitung (r). Maka sudut tumpukan (θ) adalah sudut longsor.

$$\text{Tangen } \theta = \frac{h}{r}$$

c. **Penetapan Kandungan Air (Ben, 2008)**

Granul sebanyak 5 gram diletakkan pada piring timbangan sebelah kanan dan 5 gram diletakkan pada piring timbangan sebelah kiri, posisi skala adalah nol, posisi lampu di letakkan pada ketinggian 6 cm maka berarti suhu 105 °C. Hidupkan lampunya dengan demikian perhitungan dimulai. Perhatikan skala kandungan air pada alat, kalau serbuk mulai mengering maka skala kesetimbangan mulai berubah, dengan bantuan knop indikator dapat digerakkan kembali. Bila indikator kesetimbangan telah berhenti maka serbuk percobaan telah betul-betul kering dan % air yang hilang dapat dicari. Lakukan ulangan sebanyak tiga kali ulangan.

Jika berat kering ditimbang kembali maka dapat dihitung kandungan air dengan persamaan :

$$\text{Kandungan air} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \%$$

Dimana : W_1 = berat serbuk awal (basah)

W_2 = berat serbuk kering.

d. **Distribusi Ukuran Partikel (Halim, 2012)**

Granul yang telah dibuat ditentukan distribusi ukuran partikelnya dengan menggunakan ayakan vibrasi. Ayakan disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan paling besar sampai yang paling kecil. 10 gram granul ditempatkan dalam ayakan dan mesin pengayak dijalankan selama 10 menit. Masing-masing fraksi dalam ayakan ditimbang, dan dilakukan tiga kali.

3.6. Pembuatan Tablet

a. Pencampuran dengan Magnesium Stearat dan Talkum

Granul yang didapatkan kemudian dilakukan penambahan magnesium stearat ; talkum atau campuran keduanya sesuai formula yang telah ditetapkan sebagai lubricant.

b. Pencetakan Tablet

Selanjutnya dilakukan pencetakan tablet dengan bobot masing-masing tablet 500 mg yang dibuat menggunakan mesin pencetak tablet.

3.7. Evaluasi Tablet

a. Keragaman Bobot Tablet (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Ditimbang 20 tablet, dihitung berat rata-rata tablet kemudian ditimbang satu persatu tablet dimana tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya pada kolom A dan tidak boleh ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari kolom B seperti tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV.

Tabel III.2. Persyaratan penyimpangan bobot rata-rata

Bobot rata-rata	Penyimpanan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg – 150 mg	10 %	20 %
151 mg – 300 mg	7,5 %	15 %
Lebih dari 300 mg	5%	10%

b. Keseragaman ukuran tablet (Departemen Kesehatan RI, 1979)

Pengukuran dilakukan terhadap 10 tablet dengan menggunakan alat micrometer atau jangka sorong. Cari rata-rata dan standar deviasinya, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $\frac{1}{3}$ tebal tablet.

c. Kekerasan tablet (Ben, 2008)

Sebanyak 10 tablet yang diambil secara acak, diperiksa kekerasannya dengan menggunakan alat penguji kekerasan tablet (Stokes-Monsato). Putar alat sampai tablet pecah, catat skala yang ditunjukkan pada saat tablet pecah.

d. Kerapuhan Tablet (Ben, 2008)

Ditimbang 20 tablet (W_0) dan dimasukkan ke dalam alat pengukur kerapuhan tablet. Alat diputar sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dari alat, kemudian dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali (W_1). Kerapuhan Tablet dihitung dengan persamaan:

$$\text{Kerapuhan tablet} = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\%$$

e. Desintegrasi (Depkes RI, 1979)

Pemeriksaan dilakukan terhadap 6 buah tablet ibuprofen, dengan menggunakan alat penentu waktu hancur dengan memakai medium air dan suhu $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

3.8. Penentuan perolehan kembali ibuprofen dan uji disolusi tablet

a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ibuprofen

Larutan induk ibuprofen dibuat dengan cara melarutkan 50 mg ibuprofen dalam 100 ml dapar fosfat pH 7,2 sehingga diperoleh konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$.

kemudian ukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV.

b. Pembuatan kurva kalibrasi

Dari larutan induk, dibuat seri larutan kerja dengan konsentrasi 200, 220, 240, 260, 280 dan 300 µg/mL, kemudian ukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum ibuprofen yang didapat dengan spektrofotometer UV.

c. Penetapan perolehan kembali ibuprofen dalam tablet

Sepuluh tablet ibuprofen digerus satu persatu, dilarutkan dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 dalam labu takar 100,0 mL, dikocok sampai homogen, buat pengenceran. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS (Sumargo, 2011).

d. Disolusi Tablet (Ben, 2008; Depkes RI, 1995)

Penentuan disolusi tablet ibuprofen dilakukan dengan metode keranjang dengan kecepatan 150 rpm. Labu diisi dengan medium dapar pospat pH 7,2 sebanyak 900 ml dengan suhu diatur pada 37°C. Setelah suhu tersebut tercapai, masukkan 6 tablet ke dalam labu disolusi. Setelah itu, larutan dalam labu dipipet sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360. Pada setiap pemipetan larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan Spektrofotometer UV, kadar ibuprofen pada setiap pemipetan dapat ditentukan dengan kurva kalibrasi.

3.9. Analisis Data

- a. Laju pelepasan obat dapat ditentukan dengan grafik antara kadar ibuprofen terdisolusi terhadap waktu. Konstanta laju pelepasan obat diperoleh dari slope kemiringan garis, sesuai dengan orde masing-masing.
- b. Dilakukan analisis dengan model kinetika disolusi dari masing – masing variabel.
- c. Analisa data yang diperoleh dilakukan dengan menggunakan uji ANOVA satu arah, dengan membandingkan efisiensi disolusi Jika hasil signifikan ($P < 0.05$), analisa dilanjutkan dengan menggunakan uji wilayah berganda Duncan (Duncan Multiple Range T-Test).

